

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11) Publication number : 09-169850
 (43) Date of publication of application : 30.06.1997

(51) Int.CI. C08G 81/02
 A61K 47/30
 C08F293/00

(21) Application number : 07-331949

(71) Applicant : KAGAKU GIJUTSU SHINKO
 JIGYODAN

(22) Date of filing : 20.12.1995

(72) Inventor : SAKURAI YASUHISA
 OKANO MITSUO
 KATAOKA KAZUNORI
 AOYANAGI TAKAO
 SUZUKI KEN
 KIKUCHI AKIHIKO

(54) BLOCK COPOLYMER HAVING POLYACRYLAMIDE DERIVATIVE BLOCK AND TEMPERATURE-RESPONSIVE MICELLE

(57) Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a novel drug delivery agent of which the capability for accumulating a drug at an objective site can be enhanced by the change in temp. by forming a block copolymer having a polymer block comprising repeating acrylamide deriv. units and a polymer block comprising specific repeating units.

SOLUTION: For instance, a polymer having functional group at its one molecular end and represented by formula III [wherein A is a chain comprising repeating acrylamide deriv. units represented by formula I (wherein R1 and R2 are each H or an alkyl; and (m) is an integer of 5-500); and X is an alkyl or phenyl group subst. by an amino or carboxyl group, etc.] is reacted with a polymer having a functional group at its one molecular end and represented by formula IV [wherein B is a chain comprising repeating units represented by formula II (wherein R3 is H, a halogen, or a lower alkyl; Z is an optionally subst. phenyl group, a lower alkyl, an alkoxy, cyano, or a COOR4 (wherein R4 is H or a hydrocarbon group); and (n) is an integer of 1-500]; and Y is a subst. alkyl or phenyl] to give an AB-type block copolymer having a polymer block comprising repeating units represented by formula I and a polymer block comprising repeating units represented by formula II.



LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 17.12.2002

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than

BEST AVAILABLE COPY

the examiner's decision of rejection or
application converted registration]
[Date of final disposal for application]
[Patent number]
[Date of registration]
[Number of appeal against examiner's decision
of rejection]
[Date of requesting appeal against examiner's
decision of rejection]
[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-169850

(43)公開日 平成9年(1997)6月30日

(51)Int-CL ¹ C08G 81/02 A61K 47/30 C08P 293/00	裁判記号 NUV	庁内登録記号 MRL	PI C08G 81/02 A61K 47/30 C08F 293/00	技術表示箇所 NUV B MRL
--------------------------------------------------------------------	-------------	---------------	-----------------------------------------------	---------------------------

特許請求 未請求 領域別の数 3 OL (全 10 頁)

(21)出願番号 特願平7-331949	(71)出願人 396020500 科学技術振興事業団 埼玉県川口市本町4丁目1番8号
(22)出願日 平成7年(1995)12月20日	(72)発明者 桜井 純久 東京都杉並区永福3-17-6
特許法第30条第1項適用申請有り 平成7年9月1日 高分子学会発行の「高分子学会予稿集 44巻10号」に発表	(72)発明者 岡野 光夫 千葉県市川市国府台6-12-12
	(72)発明者 片岡 一則 千葉県柏市大庭1083-4
	(72)発明者 青柳 駿夫 千葉県夷隅郡夷隅町こうのす台810-48
	(74)代理人 弁理士 平木 祐輔

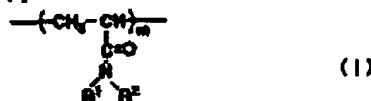
最後頁に続く

(54)【発明の名称】 ポリアクリルアミド誘導体を有するブロック共重合体および温度応答性高分子ミセル

(57)【要物】

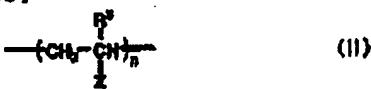
【解決手段】 一般式 (I)

【化1】



で示されるポリアクリルアミド誘導体の繰り返し単位からなる連鎖と、一般式 (II)

【化2】



で示される繰り返し単位からなる連鎖とを含むブロック共重合体。

【効果】 本発明により、特定の温度を境として低温側ではミセル形成、高温側では沈殿生成を可逆的に起こすような新しいブロック共重合体が提供される。

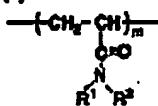
(2)

特開平9-169850

3

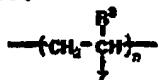
【特許請求の範囲】
【請求項1】 下記一般式(I)

【化1】



(式中、R¹ および R² は同一または異なってもよく、水素原子またはアルキル基を表し、からは～500の整数を表す。) で示されるポリアクリルアミド誘導体の繰り返し単位からなる連鎖と、下記一般式(II)

【化2】



(式中、R¹ は水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基を表し、Z は置換基もしくは低級アルキル基、ペルフルオロアルキル基、アルキルオキシ基もしくはハロゲン原子で置換されているフェニル基、低級アルキル基、アルキルオキシ基、シアノ基又は-COOR' で表される基(但し、R¹ は水素原子又は炭化水素基を表す。)を表し、n は 1 ～ 500 の整数を表す。) で示される繰り返し単位からなる連鎖とを含む A-B 型ブロック共重合体。

【請求項2】 ポリアクリルアミド誘導体がポリイソブロピルアクリルアミドである請求項1記載のブロック共重合体。

【請求項3】 請求項1又は2記載のブロック共重合体を含む温度応答性高分子ミセル。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、アルキル置換基を有するアクリルアミド連鎖と比較的疎水性の大きい連鎖とを含むブロック共重合体および該共重合体を含む温度応答性ミセルに関する。本発明のブロック共重合体は、特定の温度を境に低温側では溶解、高温側では不溶化を起こす固有の相転移温度を有するアクリルアミド誘導体連鎖を有しているために、その相転移温度近傍でミセル形成に伴う溶解と凝集に伴う不溶化を可逆的に生じる。そのため、温度に応答してガム相溶など目的部位にへ選択的に薬理活性を高めることができ、さらに薬物の放出を制御できる新規の薬物運搬体として特に有用である。

【0002】

【従来の技術】 薬物運搬体としてリポソームに関する研究例が非常に多い。リポソームはその構成単位であるリン脂質が疎水性相互作用により分子集合体として 2 層膜を形成している。リポソームは、その疎水性領域に疎水性薬物が、内水相に親水性薬物が保持され、薬物運搬体

として働く。しかし、リポソームは血漿中に存在する脂質成分やタンパク質成分との接触によりその膜構造が破壊されやすく、長時間安定であるとは言いがたい。またそのサイズが 100nm 以上であることから、血漿中に投与された場合、肺臓や肝臓に取り込まれやすく、薬物が目的とする部位まで到達するのが困難である。

【0003】 このような現状から、血漿中での安定性の向上を目的としてポリエチレンゴリコール(PEG)を有するリン脂質を用いたPEG修飾リポソームや、ブルランなどで被覆した多糖類修飾リポソームなどが合成されているが、これらのリポソームは依然としてその安定性が不十分である。

【0004】 一方、薬物を内包した大豆油をレシチンで被覆した微粒子(リビッドマイクロスフィア)も研究されており、かかるリビッドマイクロスフィアに各種抗炎症性薬物などを封入した製剤が臨床応用されている。しかし、リビッドマイクロスフィアは、リポソーム同様、血漿中で安定性が低い点や細胞内皮系への移行しやすい点で薬物運搬体としての機能が十分に発揮できず、不適足であると言わざるを得ない。

【0005】 本発明者は、これまで、親水性連鎖としてポリエチレンゴリコール、疎水性連鎖としてポリアミノ酸からなるブロック共重合体が、水中またはリン酸緩衝液中でミセル様の安定なナノ会合体を形成し、このナノ会合体中にアドリアマイシン等の抗ガン剤を薬物を安定に、また効率よく内包できる高分子ミセル医薬が得られることを明らかにしてきた(横山昌幸、他“ポリマーミセルを用いた新たなドラッグキャリアシステム”, Dr. in Delivery System, 6巻2号, 77～81ページ, 1991年)。更に、この高分子ミセルを静脈内に注射すると、血漿中で長期間安定に存在すること、また、その粒子径が数nm であることからガン部位への集積性が高まり、内包された抗ガン剤の副作用の低減とともにその薬物の高い抗ガン活性を発現させることを明らかにしてきた。しかしながら、薬物のガンに対する治療効果を高めるためには、さらに高い組織指向性を有し、なおかつ、必要とする期間だけ薬物放出を行うという放出制御まで兼ね備えた薬物運搬体の開発が望まれている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】 本発明は、温度変化によって目的部位への集積性を高めることができる新規薬物運搬体、すなわち、特定の温度を境として低温側ではミセル形成、高温側では沈殿生成を可逆的に起こすような新しいブロック共重合体を提供することを目的とする。

【0007】

【課題を解決するための手段】 本発明者は、上記課題に基づいて試験検討を加えた。その結果、アルキル置換基を有するアクリルアミド連鎖と比較的疎水性の大きい連鎖とを含む A-B 型ブロック共重合体が、温度に応答し

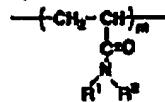
(3)

特開平9-169850

て可逆的にミセル形成と沈殿生成を生ずる化合物であることを見い出し、本発明を完成するに至った。すなわち、本発明は、下記一般式 (I)

[0008]

[化3]

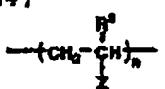


(I)

[0009] (式中、R¹ およびR² は同一または異なるてもよく、水素原子またはアルキル基を表し、mは5～500の整数を表す。) で示されるポリアクリルアミド誘導体の繰り返し単位からなる連鎖と、下記一般式 (I)

[0010]

[化4]



(II)

[0011] (式中、R¹ は水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基を表し、Zは無置換もしくは低級アルキル基、ペルフルオロアルキル基、アルキルオキシ基もしくはハロゲン原子で置換されているフェニル基、低級アルキル基、アルキルオキシ基、シアノ基又は-COOR¹ で表される基(但し、R¹ は水素原子又は炭化水素基を表す。)を表し、nは1～500の整数を表す。) で示される繰り返し単位からなる連鎖とを含むブロック共重合体である。

[0012] ポリアクリルアミド誘導体としては、例えばポリインプロピルアクリルアミドが挙げられる。さらに、本発明は、前記ブロック共重合体を含む温度応答性高分子ミセルである。

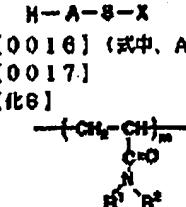
[0013] 以下、本発明を詳細に説明する。本発明のブロック共重合体は、アルキル置換基を有するアクリルアミド連鎖と比較的親水性の大きい連鎖とを含むAB型のブロック共重合体であり、水中で特定の温度を境に、低温側でミセルを形成して溶解していたものが高溫側に移行すると凝聚体を生じて沈殿を生成し、再び低温側に戻すとミセルを形成して溶解するという温度応答性を有する。

[0014] ここで、特定の温度とは、ミセル形成と沈殿生成の境界となる温度を意味する。そして、ポリアクリルアミド誘導体の置換基を変えることにより、かかる境界の温度を広範囲に設定させることができる。上記温度は、通常5～75°Cであり、例えばポリアクリルアミド誘導体の置換基がノルマルプロピル基、シクロプロピル基、エチル基とすると、その境界温度をそれぞれ21.5°C、45.5°C、72°Cとすることができます。また、ポリインプロピルアクリルアミドとポリスチレンとのブロック共

重合体の場合は、境界となる温度は30～35°C、好ましくは32°Cである。本発明のブロック共重合体の製造方法を以下に示す。本発明のブロック共重合体は、例えば一般式 (III)

[0015]

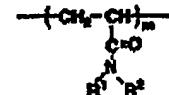
[化5]



[0016] (式中、Aは一般式 (I)

[0017]

[化6]



(I)

[0018] (式中、R¹ およびR² は同一または異なるてもよく、水素原子またはアルキル基を表す) で示されるポリアクリルアミド誘導体の繰り返し単位からなる連鎖を表し、Xはアミノ基、カルボキシル基、水酸基、ハロゲン原子で置換されたアルキル基またはフェニル基を表す。) で示される片末端に官能基を有するポリマーと、一般式 (IV)

[0019]

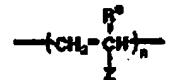
[化7]



[0020] (式中、Bは一般式 (II)

[0021]

[化8]



(II)

[0022] (式中、R¹ は水素原子、ハロゲン原子または低級アルキル基を表し、Zは無置換もしくは低級アルキル基、ペルフルオロアルキル基、低級アルキルオキシ基もしくはハロゲン原子で置換されているフェニル基、低級アルキル基、アルキルオキシ基、シアノ基又は-COOR¹ で表される基(但し、R¹ は水素原子又は炭化水素基を表す。)を表す。) で示される繰り返し単位からなる連鎖を表し、Yはアミノ基、カルボキシル基、水酸基、ハロゲン原子で置換されたアルキル基またはフェニル基を表す。) で示される片末端に官能基を有するポリマーとを、公知の方法で反応させることにより容易に得られる。ここで、式Iにおいて、アルキル基としては炭素数1～6のものが挙げられ、直鎖でも分岐したものであってもよい。

[0023] また、式IIにおいて、R¹ のうち低級アルキル基としては炭素数1～6、Zのうち低級アルキルオキシ基としては炭素数1～6、低級アルキル基としては炭素数1～6のものが挙げられ、ハロゲン原子としてはフッ素、塩素、臭素、ヨウ素、アスタチンが挙げられ

(4)

特開平9-169850

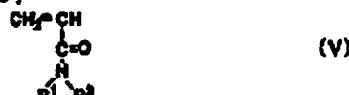
5

5

る。さらに、R' のうち炭化水素基としては炭素数1～15のアルキル基又は炭素数3～12のシクロアルキル基が挙げられる。前記一般式(I)で示されるポリアクリルアミド誘導体は、例えば一般式(V)

[0024]

[化9]



[0025] (式中、R' およびR' は前記と同様である。)で示されるモノマーを、一般式(VI)

[0026]

[化10]



[0027] (式中、Xは前記と同様である。)で示される化合物の存在下、ラジカル重合法により製造できる。ハロゲン原子、アルキル基の具体例については、前記と同様である。

[0028] ラジカル重合法には、パルク重合、溶液重合、乳化重合などの公知の方法を用いることができ、ラジカル開始剤の添加により効率よく開始される。反応に好適に用いられるラジカル開始剤としては、ジラウロイルペルオキシド、ベンゾイルペルオキシド、ジ-*tert*-ブチルペルオキシド、1-ブチルヒドロペルオキシド、クメンヒドロペルオキシドなどの有機過酸化物、又は、*o*-アソビスイソブチロニトリルやアソビスシクロヘキサンカルボニトリルのようなアゾ化合物を例示することができます。

[0029] この場合のラジカル重合反応に利用できる溶媒としては、例えば水、メタノール、エタノール、ノルマルプロパンノール、イソプロパノール、1-ブタノール、イソブタノール、ヘキサンノール、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロベンゼン、ジクロロメタン、クロロホルム、四塩化炭素、アセトン、メチルエチルケトン、タトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N、N-ジメチルホルムアミド、N、N-ジメチルアセトアミド等を用いることができるが、これらに限定されるものではない。反応は通常40°C～100°Cの範囲内で円滑に進行する。

[0030] 前記一般式(V)で表されるモノマーは公知化合物であり、ここで用いられるモノマーとしては、アクリルアミド、メチルアクリルアミド、ジメチルアクリルアミド、エチルアクリルアミド、ジエチルアクリルアミド、メチルエチルアクリルアミド、カーブロピルアクリルアミド、イソブロピルアクリルアミド、ジイソブロピルアクリルアミド、メチルブロピルアクリルアミド、メチルイソブロピルアクリルアミド、エチルイソブロピルアクリルアミド、ブチルアクリルアミド、9-ブチルアクリルアミド、1-ブチ

ルアクリルアミド、ジブチルアクリルアミド、メチルブチルアクリルアミド、エチルブチルアクリルアミド、ブロピルブチルアクリルアミド、ベンジルアクリルアミド、ヘキシルアクリルアミド等を例示できる。

[0031] 一般式(VI)で示される化合物は公知であり、ここで用いられる化合物としては、アミノメタンチオール、アミノエタンチオール、アミノエタンチオール塩酸塩、3-アミノプロパンチオール、3-アミノプロパンチオール塩酸塩、2-アミノプロパンチオール、4-アミノブタンチオール、3-アミノブタンチオール、2-アミノブタンチオール、5-アミノベンタンチオール、6-アミノヘキサンチオール、8-アミノオクタンチオール、10-アミノデカサンチオール、12-アミノドデカサンチオール、18-アミノヘキサデカサンチオール、2-アミノオフエノール、4-アミノオフエノール、チオグリコール酸、2-メルカブトプロピオン酸、3-メルカブトプロピオン酸、2-メルカブトエタノール、3-メルカブトエタノール、3-メルカブトプロパンノール、4-メルカブタノール、8-メルカブトヘキサンノール、10-メルカブトデカノール、12-メルカブトドデカノール、16-メルカブトヘキサデカノール、4-ヒドロキシオブエノール、2-クロロエタンチオール、2-ブロモエタンチオール、3-クロロプロパンチオール、4-ブロモブタンチオール、チオサリチル酸等を例示できる。一般式(VII)で示されるポリマーは、例えば一般式(VII)

[0032]

[化11]



[0033] (式中、R' は前記と同様である。)で示されるモノマーを、前記と同様に一般式(VI)で示される化合物の存在下、ラジカル重合することにより容易に得られる。

[0034] 一般式(VII)で示されるビニル基を有するモノマーとしては、例えばステレン、*o*-メチルステレン、*o*-クロロステレン、ベンタフルオロステレンなどのステレン誘導体、エチレン、ブロビレン、ブテン、イソブレンなどのアルケン類、エチルビニルエーテル、ブロピルビニルエーテル、ヘキシルビニルエーテル、オクチルビニルエーテルなどのビニルエーテル類、メチルアクリレート、エチルアクリレート、ブチルアクリレート、ポリフルオロアクリレート、*o*-フルオロフェニルアクリレート、*o*-トリフルオルメチルフェニルアクリレートなどのアクリル酸エステル類、メチルメタクリレート、エチルメタクリレート、ブロピルメタクリレート、シクロヘキシルメタクリレート、ベンジルメタクリレート、ペルフルオロアルキルメタクリレートなどのメ

(3)

特開平9-169850

8

7
タクリル酸エステル類、アクリロニトリルなどが挙げられる。

【0035】本発明のブロック共重合体はA/B型、すなわち、ポリマー中に一種類の単量体のみからなるAという連鎖と、別の一連鎖の単量体のみからなるBという連鎖がブロック状に結合した構造を有しており、一般式 (III) で示されるポリマーと、一般式 (IV) で示されるポリマーとを反応させることにより得ることができる。この場合、一般式 (III) で示されるポリマーと一般式 (IV) で示されるポリマーとの組み合わせとしては、それぞれのポリマーの片末端の置換基XおよびYが異なっていることが好ましい。すなわち、一般式 (III) または一般式 (IV) で示されるポリマーの片末端の置換基X又はYがカルボキシル基で置換されたアルキル基またはフェニル基の時は、それぞれ反応させる一般式 (IV) または一般式 (III) で示されるポリマーの片末端の置換基Y又はXは、水酸基、アミノ基で置換されたアルキル基またはフェニル基であることが反応の容易さの点で好ましい。

【0036】例えば、一般式 (III) で示されるポリマーの片末端の置換基Xがカルボキシル基である場合は、一般式 (IV) で示されるポリマーの片末端の置換基Yを水酸基とし、両ポリマー同士を酸性触媒の存在下で容易に反応させてエステル結合を生成し、ブロック共重合体が得られる。

【0037】反応に用いられる酸性触媒としては、硫酸、塩酸、p-トルエンスルホン酸、メタンスルホン酸、無水トリフルオロ酢酸、無水トリフルオロメタンスルホン酸が例示できる。この反応は有機溶媒中で行うことが好ましく、用いられる溶媒としては、ポリマーを溶解するが反応に関係しないものであればいざれのものでもよく、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等を用いることができるが、これらに限定されるものではない。反応は通常0°C~100°Cの範囲内で円滑に進行する。

【0038】さらに、一般式 (III) または一般式 (IV) の片末端の置換基X又はYをカルボキシル基から酸塩化物に変換することにより、それぞれ片末端の置換基Y又はXが水酸基、アミノ基である一般式 (IV) または一般式 (III) のポリマーと容易に反応して、それぞれエステル結合またはアミド結合を生成してブロック共重合体が得られる。酸塩化物への変換は、塩化チオニル、三塩化リン、五塩化リンなどを用いて公知の方法により容易に合成できる。片末端が酸塩化物のポリマーと片末端がアミノ基または水酸基のポリマーとを反応させるとときは、有機溶媒中、不活性ガス雰囲気下において好適に

10

進行する。用いられる溶媒としては、ポリマーを溶解するが反応に関係しないものであればいざれのものでもよく、例えば、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等を用いることができるが、これらに限定されるものではない。

【0039】この反応は塩基性物質存在下で行うことが好ましく、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化アルミニウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウムリン酸ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウム、ビリジン、トリエチルアミン、N,N-ジメチルアニリン等が好適に用いられる。

【0040】一般式 (III) または一般式 (IV) の片末端の置換基X又はYがカルボキシル基の場合は、塩基剤を用いることにより片末端の置換基Y又はXが水酸基、アミノ基であるそれぞれの一般式 (IV) または一般式 (III) のポリマーと容易に反応して、それぞれエステル結合またはアミド結合を生成してブロック共重合体が得られる。

【0041】この反応で用いられる塩基剤としては、ジシクロヘキシルカルボジイミド、ジイソプロピルカルボジイミド、N-エチル-N'-3-ジメチルアミノプロピルカルボジイミド、ベンゾトリアゾール-1-イルトリス(ジメチルアミノ)ホスホニウムヘキサフルオロリン化物ジフェニルホスホリルアシド等が例示でき、単独で、又はN-ヒドロキシスキンシニミド、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール等と組み合わせて用いられる。

この際、有機溶媒中で行うことが好ましく、用いられる溶媒としてはポリマーを溶解するが反応に関係しないものであればいざれのものでもよく、例えばクロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等を用いることができるが、これらに限定されるものではない。反応は通常0°C~100°Cの範囲内で円滑に進行する。

【0042】一般式 (III) または一般式 (IV) で示されるポリマーの片末端の置換基X又はYがハロゲン原子で置換されたアルキル基またはフェニル基の時は、それぞれ一般式 (IV) または一般式 (III) で示されるポリマーの片末端の置換基Y又はXはアミノ基、水酸基で置換されたアルキル基またはフェニル基であることが反応の容易さの点で好ましい。

【0043】一般式 (III) または一般式 (IV) で示されるポリマーの片末端のハロゲン原子で置換されたアル

30

40

50

(6)

特開平9-169850

10

9

キル基またはフェニル基は、一般式(III)または一般式(IV)で示されるポリマーの片末端の置換基のアミノ基と容易に反応して、アミノ結合を介してブロック共重合体が得られる。反応は有機溶媒中で行うことが好ましく、用いる溶媒としては反応に開きしないものであればいずれのものでもよく、メタノール、エタノール、プロパンノール、イソブロパノール、ブタノール、ジエチルエーテル、ブロピルエーテル、イソブロピルエーテル、クロロホルム、ジクロロメタン、ジクロロエタン、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、酢酸エチル、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等を例示できるがこれらに限定されるものではない。

【0044】一般式(III)または一般式(IV)で示されるポリマーの片末端のハロゲン原子で置換されたアルキル基またはフェニル基は、一般式(III)または一般式(IV)で示されるポリマーの片末端の置換基の水酸基と容易に反応して、エーテル結合を介してブロック共重合体が得られる。

【0045】反応は有機溶媒中、不活性ガス雰囲気下において好適に進行する。用いる溶媒としては反応に開きしないものであればいずれのものでもよく、ベンゼン、トルエン、キシレン、アセトン、メチルエチルケトン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、N,N-ジメチルホルムアミド、N,N-ジメチルアセトアミド等を例示できるがこれらに限定されるものではない。この反応は塩基性物質存在下で行うことが好ましく、水酸化リチウム、水酸化カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化アルミニウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム、酢酸カリウム、酢酸ナトリウム、リン酸ナトリウム、水素化ナトリウム、水素化カルシウム等が好適に用いられる。

【0046】本発明の高分子ミセルは、本発明のブロック共重合体を有機溶媒に溶解し、水への透析を行うことにより作成できる。ここで用いられる有機溶媒としては、水と自由に混溶するものであればいずれのものでもよく、メタノール、エタノール、プロパンノール、イソブロパノール、アセトン、メチルエチルケトン、ジオキサン、アセトニトリル、N,N-ジメチルホルムアミド、*40

*N,N-ジメチルアセトアミド、ジメチルスルホキシド等を挙げることができる。これらに限定されるものではない。また、用いる透析膜はポリマーを溶解させる有機溶媒に対して耐溶剤性があれば特に固定ではなく、例えば、セルロース系のような様々なポアサイズを有する市販の多孔膜が好適に用いられる。

【0047】また、本発明のブロック共重合体から形成される温度応答性ミセルは、比較的親水性の大きい連鎖が水中で締結して核を形成し、その周りをポリアクリルアミド誘導体が取り囲む構造を有している。ポリアクリルアミド誘導体は通常固有の温度を境に低温度では溶解し、また高温度では螺旋構造を形成して不溶化する。従って、本発明の高分子ミセルにおいては低温側ではミセル形成に基づいて溶解し、高温度では不溶化して沈殿する。この沈殿物を再び冷却すると、再びミセル構造を取り戻す。この溶解と沈殿形成は温度変化に対して可逆的である。ポリイソブロピルアクリルアミドとポリスチレンとを含むブロック共重合体が形成する高分子ミセルを一例として、その構式図を図3に示す。

【0048】

【発明の実施の形態】以下、製造例、実施例により本発明を更に具体的に説明する。ただし、本発明はこれら実施例に限定されないことはもちろんである。

【0049】【製造例】～2】ポリアクリルアミド誘導体のポリマーの合成

表1記載の量イソブロピルアクリルアミド(IPAA)、アミノエタンオール(AEO)、アゾビスイソブロニトリル(AIBN)、N,N-ジメチルホルムアミド(DMF)をガラス製重合管にいれ、常法により脱気、封管した。所定時間、30 70°Cで振拌した後、大量のジエチルエーテルに沈殿させた。沈殿したポリマーを回収、乾燥した後、N,N-ジメチルホルムアミドに再び溶解させ、大量のジエチルエーテルに沈殿させた。沈殿物を回収、真空乾燥して、表1記載の量の片末端にアミノ基を有するポリマーを得た。末端基定量を行った結果、数平均分子量は製造例1および2で、それぞれ42,000および23,000であり、IPAAの平均重度mはそれぞれ、370および220であった。

【0050】

【表1】

記述例 番号	IPAA(g)	AEO(g)	AIBN(g)	DMF(mL)	時間(h)	収量(g)
1	15.0	0.078	0.049	150	17	11.1
2	11.0	0.055	0.030	110	3	6.45

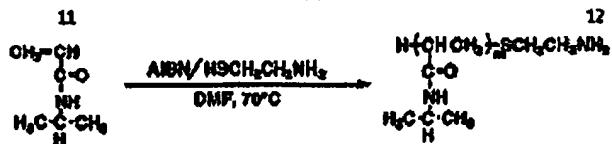
【0051】反応式を以下に示す。

【化12】

【0052】

(7)

特開平9-169850



[0053] [製造例3~4] 片末端にカルボキシル基を有するポリマーの合成
ステレン(SO), メルカブトプロピオン酸(NEPA), アソビ
スイソブロニトリル(AIBN), N,N-ジメチルホルムアミ
ド(DMF)をガラス製重合管にいれ、常法により脱気、封
管した。70°Cで所定時間搅拌した後、大量のメタノール
に沈殿させた。沈殿したポリマーを回収、乾燥した後、
N,N-ジメチルホルムアミドに溶解させ、再び大量のメタ

* ノールに沈殿させた。沈殿物を回収、真空乾燥して、表
2記載の量の片末端にカルボキシル基を有するポリマー
を得た。末端基定量を行った結果、数平均分子量は、製
造例3および4でそれぞれ4,600と16,000であり、平均
重合度nはそれぞれ45と150であった。

[0054]
[表2]

試験 番号	SO (g)	NEPA (ml)	AIBN (g)	DMF (ml)	NHCOCl (g)	収量 (g)
3	20.0	0.124	0.01	40	80	1.40
4	20.0	0.034	0.01	40	20	1.20

[0055] 反応式を以下に示す。

20* [化13]

[0056]



[0057] [実施例1] 製造例1で得られた片末端に
アミノ基を有するポリイソプロピルアクリルアミド0.46
g、製造例3で得られた片末端にカルボキシル基を有する
ポリスチレン0.54g、及びN-ヒドロキシスルホンイ
ミド0.021gを7mlのジオキサンに溶解させた。0.037gの
ジシクロヘキシルカルボシミドを2mlのジオキサンに
溶解させた溶液を水冷下、ゆっくり滴下させた。24時
間、室温で搅拌した後、析出物を吸引、滤液を浓缩し、
40°Cに加温したシクロヘキサンに沈殿させることによ
り、過剰量のポリスチレンを除去した。沈殿物を回
収し、乾燥させ、再びジオキサンに溶解、加温したシクロ
ヘキサンに沈殿させて精製した。沈殿したポリマーを回
収、真空乾燥させて、イソプロピルアクリルアミドとス
チレンからなるブロック共重合体を0.40g得た。得られ
たブロックコポリマーの赤外吸収スペクトル分析および
¹H-NMRスペクトル分析の結果を以下に示す。¹H-NMRスペ
クトルデータ中、「H」で表される記号はそのケミカ
ルシフトに帰属されるプロトンを示すものとする。

[0058] IR ν (KBr, cm⁻¹): 3440, 3300, 3080, 29
70, 2940, 1650, 1550, 1460, 1390, 1370, 1170, 1130,
700

¹H-NMR δ (ppm, CDCl₃): 1.05~1.25 (m, -CH(C⁶
H₅)₂), 1.25~2.40 (m, -C⁶H₅, C⁶H₅-(イソプロピルア
クリルアミド連鎖に基づく) および-C⁶H₅, C⁶H₅-(スチレ
ン連鎖に基づく)), 4.00 (m, -C⁶H₅(CH₃)₂), 5.80~6.50
(s, -CONH²), 6.50~7.30 (s, ベンゼン環)
また、得られたイソプロピルアクリルアミドとスチレン
とを含むブロック共重合体中の各連鎖の重合度比m:n
を元素分析のC%とN%の比から求めると、

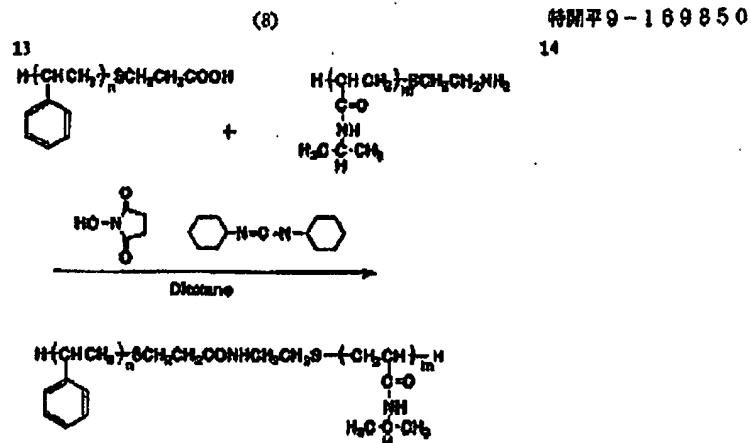
計算値 m:n=89:11

試験値 (元素分析から) m:n=89:11

となり、目的とするイソプロピルアクリルアミドとスチ
レンとを含むブロック共重合体の合成が確認された。反
応式を以下に示す。

[0059]

[化14]

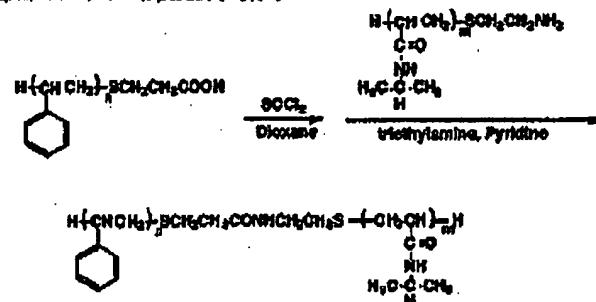


【0060】〔実施例2〕実施例4で得られた片末端にカルボキシル基を有するポリスチレン0.31gを含む1.5gのジオキサン溶液に0.06mlの塩化チオニルを加え、60°Cで二日間攪拌した。液状乾燥により溶媒および過剰量の塩化チオニルを除去した後、0.044gのトリエチルアミンと1.5mlのジオキサンを加えた。製造例2で得られた片末端にアミノ基を有するポリイソプロピルアクリルアミド0.047gを含む3mlのピリジン溶液を加え、45°Cで二日間反応させた。反応混合液を減圧濃縮した後、2mlのジオキサンを加え、ジエチルエーテルに沈殿させた。得られた沈殿物を回収、減圧乾燥させて、イソプロピルアクリルアミドとステレンとを含むブロック共重合体を0.078g得た。得られたブロックコポリマーの赤外吸収スペクトル分析を行った結果、スペクトルは実施例1で得ら

れた化合物と同一であった。1H-NMRスペクトル分析結果はピークの強度比が異なるだけで実施例1で得られた化合物と同一であった。また、得られたイソプロピルアクリルアミドとステレンとを含むブロック共重合体中の各連鎖の合成分比由：nを元素分析のC%とN%の比から求めると、
 計算値 m : n = 53 : 47
 調査値 (元素分析から) m : n = 59 : 41
 となり、目的とするイソプロピルアクリルアミドとステレンとを含むブロック共重合体の合成が確認された。反応式を以下に示す。

【0061】

【化15】



【0062】〔実施例3～4〕実施例1で得られたイソプロピルアクリルアミドとステレンとを含むブロック共重合体50.0mgを6.0mlのDMFに溶解させ、5°Cで一晩攪拌した。この溶液をボアサイズ0.5mmのメンブランフィルターで過濾後、分子分子量12,000のセルロース製の透析チューブに入れ、蒸留水中で2時間透析を行った。蒸留水は45、60、90、120分後に交換した。透析終了後、凍結乾燥により40.5mgの乾燥試料が得られた。

【0063】実施例2で得られたブロック共重合体の場

合は、20.0mgの試料を3.0mlのDMFの試料から同様の方法で透析を行い、16.0mgの乾燥試料が得られた。得られた試料の100mg/ml、50mg/ml、25mg/ml、10mg/ml、7.5mg/ml、5mg/ml、2.5mg/mlの水溶液を調製し、それらの水溶液にピレンの 4.8×10^{-4} Mのエタノール溶液を加え、全体系のピレン濃度を 6.0×10^{-4} Mに調整した。

【0064】実施例1および2から得られたそれぞれのサンプル溶液の蛍光スペクトルを測定した結果を図1に示す。図1より、実施例1および2で得られたイソプロ

(9)

特開平9-169850

15

ビュアクリルアミドとステレンとを含むブロック共重合体は水溶液中でミセルを形成し、その臨界ミセル濃度は10mg/lであることが確認された。

【0065】〔実施例5～8〕実施例1および2で得られたイソプロピルアクリルアミドとステレンとを含むブロック共重合体2.0mgを2mlの蒸留水に溶解させ、動的光散乱測定を行った。測定の結果、実施例1のブロック共重合体から得られたミセルの数平均粒径がそれぞれ9.8nm、重量平均粒径が127.8nmであり、実施例2のブロック共重合体から得られたミセルの数平均粒径がそれぞれ125.1nm、重量平均粒径が147.4nmであったことから、実施例1および2で得られたブロック共重合体は水中で粒径のそろった高分子ミセルを形成することが確認された。

【0066】〔実施例7～8〕実施例1および2で得られたブロック共重合体0.5gの水溶液を調整し、紫外・可視分光光度計を用いて、500nmの透過度を測定することにより温度応答性を調べた。温度と500nmの可視光の透過度の関係を図2に示す。32.0°Cで急激に透過度が減少し、透明な水溶液から渾濁した水溶液へ変化した。この温度でミセル形成から凝集体へ転移したことを表しており、実施例1および2で得られたブロック共重合体により形成されるミセルは水溶液中で温度応答性を示すことが確認された。

16

*【0067】

【発明の効果】本発明により、特定の温度を境として低温側ではミセル形成、高温側では沈殿生成を可逆的に起こすような新しいブロック共重合体が提供される。本発明のブロック共重合体は、水中で粒径のそろった安定な高分子ミセルを形成し、なおかつ温度応答性を合わせ持つことから、特に、長期保存が必要な薬物、分解し難い薬物の運搬体として注射剤に好適に用いられるが、眼科、経鼻、経肺、経膚などの経粘膜吸収を目的とした製剤や経皮吸収へも用いることができる。外部からの加える温度に応答して、患部への薬物の累積性を高めたり、炎症反応などのために上昇した患部へ高分子ミセル自身が自ら集積するなど、これまで集積性の点で問題を有していた従来の薬物運搬体の問題点を解決できる。さらに、化粧用としても使用可能であるなど極めて有用である。

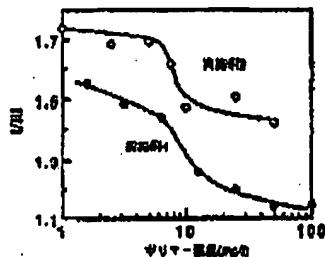
【図面の簡単な説明】

【図1】ブロック共重合体の濃度とビレン蛍光スペクトルにおける374nmと386nmのピーク強度比との関係を示す図。

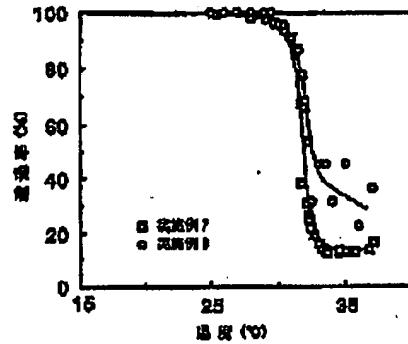
【図2】ブロック共重合体からなる高分子ミセル水溶液の温度と500nmでの可視光透過度との関係を示す図。

【図3】本発明のブロック共重合体による高分子ミセル形成の模式図。

【図1】



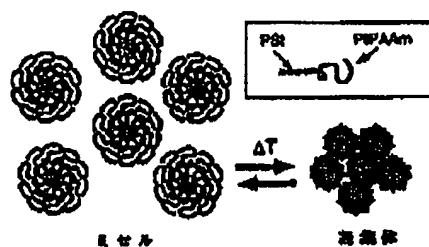
【図2】



(10)

特開平9-169850

[図3]



フロントページの続き

(72)発明者 伊木 遼
神奈川県川崎市多摩区登戸新町242-103

(72)発明者 菊池 明彦
東京都新宿区百人町9-26-1-401

This Page is inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- BLACK BORDERS
- IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- FADED TEXT OR DRAWING
- BLURED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- SKEWED/SLANTED IMAGES
- COLORED OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- GRAY SCALE DOCUMENTS
- LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- REPERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.
As rescanning documents *will not* correct images
problems checked, please do not report the
problems to the IFW Image Problem Mailbox